Aus der Klinik für Gemüts- und Nervenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. Hoffmann

Ueber das Verhalten der Blutzuckerwerte während der arteficiellen Insulinhypoglykämie bei Schizophrenen und Nicht-Schizophrenen

(Beurteilung und Zusammenhänge mit dem hypoglykämischen Symptomenkomplex)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Sigrid Ehaus
aus Lauenburg in Pommern

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Hoffmann

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Disposition.

I. Einleitung und Fragestellung: 5
(Insulin als Therapeuticum in der Psychiatrie) 5

II. Versuchsanordnung 6

III. Hypoglykämische Reaktionen 6
1. Physiologische Hypoglykämie 7
2. Pathologische Hypoglykämie 7
3. Arteficielle Insulin-Hypoglykämie 8
a) Symptomatologie 8
b) Ätiologie und Pathogenese 11

IV. Blutzuckerwerte während der Hypoglykämie 17
1. Kurvendarstellung bei Schizophrenen 17
2. Auswertung 22
3. Kurvendarstellung der Nicht-Schizophrenen 24
4. Vergleich 27
5. Beurteilung 27

V. Zusammenfassung 28

VI. Literaturangabe 29

Lebenslauf 31

I. Einleitung und Fragestellung.

Der Gedanke, das Insulin zur therapeutischen Verwendung in die Psychiatrie aufzunehmen, ist nicht neu. Mebel berichtet 1932 über Versuche, Insulin u. a. bei Schizophrenien zu geben; er sah außer Gewichtszunahme auch eine Besserung des psychischen Zustandes. Benedek hoffte, durch die Herbeiführung eines Insulinschockes eine leichtere seelische „Umstellung" des Schizophrenen zu erzielen. Er ging nach Insulinvorbereitung mit wenigen Einheiten, die bei eiweißarmer Diät während einiger Tage erreicht wurde, mit massiven Dosen zum Schock über, behielt einige Tage lang die größeren Gaben bei, um dann zu sedativer Dosierung und schließlich zu mittleren Dosen zurückzukehren; letztere sollten nur die Grenze des praehypoglykämischen Zustandes erreichen und waren notwendig, um die endgültige Polarisation zu fixieren. Sakel hat die Insulin-Hypoglykämie-Behandlung dann methodisch ausgebaut. Die Insulinanwendung gegen Suchten führte gelegentlich zu schweren hypoglykämischen Schocks; dabei kamen psychische und zum Teil charakterologische Veränderungen bei psychisch Normalen zur Beobachtung, wie sie oft schon von Cannon, Spaeth, Cooke, Harris, Tripodi u. a. beschrieben worden sind. Sakel versuchte, mittels dieser schweren hypoglykämischen Zustände Psychosen — insbesondere Erregungszustände — unabhängig von der toxischen Genese derselben unspezifisch, vielleicht jedoch kausal zu behandeln.

Bei der Herbeiführung des hypoglykämischen Zustandes ergaben sich gewisse Schwierigkeiten der Dosierung. Man mußte nach Anhaltspunkten suchen, leicht ablesbare Symptome finden, die die Zweckmässigkeit oder Unzweckmäßigkeit der verabfolgten Dosis rechtzeitig erkennen ließ. Sakel versuchte, die Entscheidung hierüber u. a. aus der Erfahrung über das Verhalten der Blutzuckerwerte zu treffen. Er konstruierte eine Reihe von Kurven, in denen er die Blutzuckerwerte mit dem Verhalten des Pulses, Blutdrucks, der Temperatur und des Blutbildes verglich. Er hoffte, aus dem Blutzuckerniveau und der Art bzw. dem Ablauf des hypoglykämischen Symptomenkomplexes Schlüsse auf die zur Erzielung eines genügend tiefen Komas für den Organismus notwendige Insulinmenge ziehen zu können. In seiner Monographie veröffentlicht er 12 Kurven; es enthalten aber nur 7 davon tatsächlich Angaben über das Verhalten des Blutzuckers während des hypoglykämischen Zustandes.

Es erhebt sich also die Frage, wie sich erstens nun eigentlich die Blutzuckerkurve bei Schizophrenen im Insulin-Schock verhält — und insbesondere ist zweitens zu prüfen, ob sie etwa von der des Nicht-Schizophrenen abweicht.

II. Versuchsanordnung.

Zur Prüfung dieser Fragen habe ich während der Dauer eines hypoglykämischen Zustandes 48 Blutzuckerkurven an Schizophrenen aufgenommen. Nachdem ich zur Feststellung des Nüchternwertes jeweils Blut entnommen hatte. erhielten die Patienten morgens nüchtern zwischen 30 und 170 Insulin Einheiten (Bayer, I. G. Farben) intramuskulär. Es wurde dann fortlaufend nach der Injektion halbstündlich Blut entnommen, bis nach 4—5 Stunden oder jeweils früher — der hypoglykämische Zustand durch Traubenzuckergaben beendet wurde. Die Bestimmung der Blutzuckerwerte erfolgte nach der Methode Hagedorn-Jensen.

In derselben Weise bestimmte ich die Blutzuckerwerte bei 22 Nicht-Schizophrenen. Bei den Diagnosen der Versuchspersonen handelte es sich um Depressionen, Hysterien, Manien und Neurosen. Diese Nicht-Schizophrenen erhielten jeweils nur 30 Einheiten Insulin intramuskulär. (Zu höheren Dosen wurde absichtlich nicht gegriffen, weil man jede Art von Schädigung vermeiden wollte. In der Literatur sind außerdem genügend Fälle bekannt, wo Nicht-Schizophrene, unter denen sich auch eine genügend große Anzahl Nicht-Diabetiker befindet, über 100 Einheiten und mehr erhielten, sodaß ein Vergleich mit ihnen und den eigenen Ergebnissen gut möglich wird). Der Versuch wurde bei ihnen regelmäßig nach 4 Stunden abgebrochen, ganz gleich, ob hypoglykämische Reaktionen zur Beobachtung kamen oder nicht.

Ehe ich meine experimentell erhobenen Blutzuckerkurven und ihre Auswertung darstelle, halte ich es für angebracht, die hypoglykämischen Reaktionen, wie sie in der Literatur beschrieben sind, voranzustellen.

III. Hypoglykämische Reaktionen.

Sakels neue Behandlungsmethode der Schizophrenie beruht darauf, hypoglykämische Reaktionen künstlich herbeizuführen. Im Gegensatz zu seinen Vorgängern, die ebenfalls versuchten, das Insulin als Sedativum bei Psychosen anzuwenden, verwertet er gerade die störenden

und gefährlichen Umstände dieses Pharmakon als das therapeutische Agens.

1. Physiologische Hypoglykämien lassen sich gelegentlich nach körperlichen Anstrengungen beobachten oder nach alimentärer Hyperglykämie. Im Hungerzustand bzw. bei Fehlen von Kohlehydraten in der Nahrung sinken die Blutzuckerwerte bis weit unter die Normalgrenze. Vegetativ labile Menschen haben nach leichteren Anstrengungen schon oft Hypoglykämien in mäßigen Grenzen. (G. Bickel). Stärkerer Abfall nach schwerer Arbeit äußert sich klinisch in übermäßiger Schwäche, Störungen in der Vasomotorik, leichtem Tremor, starkem Schwitzen und oft auch Heißhunger. Die nach alimentärer Blutzuckersteigerung eintretende Senkung des Zuckerspiegels unter den Ausgangswert ist meist unbedeutend, sie macht kaum klinische Erscheinungen. Bei Frauen kommen während der Laktationsperiode öfter Hypoglykämien vor; sie hängen wahrscheinlich mit dem Laktoseverlust dieser Zeit zusammen.

2. Pathologische Hypoglykämien können ihre Ursache in einer Leberstörung haben oder in einer Änderung der endokrinen Regelung des Zuckerstoffwechsels, vielleicht auch in einer Erkrankung des Zentralnervensystems. Da die Zuckermobilisierung in der Leber erst ungenügend wird, wenn mehr als 80 % des Leberparenchyms (G. Bickel) zerstört ist, sieht man auf diese Art entstandene Hyperglykämien selten, z. B. bei akuter gelber Leberatrophie; bei schwerem, durch Arsenobenzole verursachten Ikterus; nach Chloroform- und Phosphorvergiftungen sowie bei sehr großen Lebertumoren. Die endokrin bedingten Hypoglykämien kommen entweder durch übermäßige Sekretion blutzuckersenkender oder durch ungenügende Ausschüttung blutzuckersteigernder Stoffe zustande. Hierzu gehört der Hyperinsulinismus, der von Harris ausführlich beschrieben wurde. Allerdings bezweifelt Ljoraga, ob es möglich sei, daß die hypoglykämischen Erscheinungen vom Hyperinsulinismus herrühren. Für ihn ist mindestens so wahrscheinlich wie eine Überfunktion des Pankreas als Ursache ein Versagen der Leberfunktion. Ursachen für den „Hyperinsulinismus" Harris können sein: Pankreascarcinome, eventuell mit sezernierenden Metastasen; Adenome des Pankreas; Hyperplasie der Langerhanschen Inseln; auch unzulängliche Glykogenmobilisierung infolge mangelhafter Nebennierenfunktion auf Grund von Tumoren oder Addison'scher Krankheit werden beschuldigt. Dysfunktion der Hypophyse, Thyreoidea und der Ovarien können die Ursache sein. Stenström faßt die spontane Hypoglykämie auch einfach als Ausdruck einer pluriglandulären Insuffizienz auf. Es ist ja bekannt, daß die inneren Sekrete der Ovarien, Testes und Nebenschild-

drüsen den Blutzuckergehalt reduzieren, im Gegensatz zu den den Spiegel erhöhenden Sekreten der Hypophyse, Schilddrüse und Nebennieren. Etwas grotesk mutet es an, wenn Lablé c. s. den Hyperinsulinismus als eine durch Polyphagie erworbene Überfunktion erklären will. Bei chronischen Nephritiden kann es infolge der erniedrigten Nierenschwelle für Zucker ebenfalls zu hypoglykämischen Reaktionen kommen. Bei renalem Diabetes, bei perniciöser Anämie, bei arteriellem Hochdruck beobachtet man sie gelegentlich auch, desgleichen bei postencephalitischem Parkinsonismus.

3. Arteficielle Hypoglykämie: Die Überdosierung mit Insulin führt zu „Unterzuckerung" (Falta) des Blutes, die mit Vergiftungserscheinungen einhergeht. Ihre Folgen, die Banting und seine Mitarbeiter den hypoglykämischen Symptomenkomplex nannten, waren schon vor der Insulinära gefürchtet. Die deutschen Forscher Zülzer und Forschbesch berichteten 1908 und 1909 darüber, ohne allerdings zu wissen, daß nicht ihr Pankreasextrakt an sich die toxischen Symptome hervorrief, sondern allein die Überdosierung des darin enthaltenen — noch nicht isolierten — Hormons.

Nach der Darstellung des Insulins hat man in allen Zweigen der Medizin eingehend seine Eigenschaften und Wirkungsweise zu studieren getrachtet. Besonders im Anfang kam es häufiger vor, daß man in der Dosierung zu hoch griff und allerlei unliebsame Nebenwirkungen des Pharmakons erlebte. Es finden sich zahlreiche Veröffentlichungen darüber. In der Diabetes-Behandlung ließ es sich oft nicht vermeiden, zu Dosierungen zu greifen, die noch über 180, ja 250 Einheiten pro die hinaus gingen. Als anfangs die Differentialdiagnose zwischen dem Diabetes-Koma und dem hypoglykämischen (Spontan-hypoglykämie!) noch nicht sicher genug bekannt war, kam es mehr als einmal durch die therapeuthischen Versuche zu Zwischenfällen, die es bald gestatteten, die hypoglykämischen Vergiftungserscheinungen im Organismus genauestens zu differenzieren.

a) Symptomatologie: Mit der Analyse der hypoglykämischen Symptome haben sich Umber und Oppenheimer ausführlich beschäftigt. Umber spricht von cerebralen Störungen, die an organische Hirnerkrankungen erinnern, nach seiner Ansicht herdförmigen Charakter tragen und von psychotischen Erscheinungen begleitet sind. Tripodi bietet mit seiner Einteilungsart nichts anderes, und auch Harris schließt sich im wesentlichen mit seiner 3-Typen-Schilderung an. Wilder legt besonderen Nachdruck auf die klinisch zuerst ins Auge fallenden vegetativen Störungen und stellt im ganzen 3 Symptomenkomplexe auf,

die den hypoglykämischen Zustand infolge künstlicher Überdosierung des Insulins charakterisieren können: 1. einen vegetativ-nervösen, 2. einen zentral-nervösen und 3. einen psychischen Komplex.

Der erstere ist wahrscheinlich eine vagotrope Hormonwirkung des Insulins selbst und stellt im ganzen die leichtere Form der Überdosierung dar. Zu ihnen gehören die vasomotorischen Erscheinungen: Erblassen, Schweißausbrüche, Bradykardie, manchmal auch Extrasystolen, Pulsbeschleunigung, erhöhte Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes, Speichelfluß, Tränensekretion, Harn- und Stuhldrang. Manchmal ist Hungergefühl zu beobachten, das sich zu wütendem Heißhunger steigern kann. Ausgesprochen findet sich auch das Symptom der Muskelmüdigkeit und vorübergehende Rigidität. Die Extremitäten werden schlaff und zitterig; die Kranken haben das Gefühl, als hätten sie Blei in den Gliedern. Häufig kommt es während des Schocks zum Erbrechen, was sich vielleicht durch die Annahme einer Erregung des para-sympathischen Nervensystems erklären läßt. Ein starker Vagusreiz bewirkt eine beträchtliche Succurhöe des Magens und eine auffällige, vielleicht durch Zungenparese bewirkte Salivation. Harris erwähnt auch gelegentliche Schmerzen im Unterbauch.

Mit Laboratoriums-Methoden lassen sich noch einige Erscheinungen fixieren. So wiesen Lauter und Baumann, Hassenkamp u. a. nach, daß das Elektrokardiogramm verschiedene Veränderungen der T-Zacke aufweist, die auf vorübergehende Störung der Myokardfunktion schließen läßt. Mit der Steigerung der Zirkulationsgeschwindigkeit erhöht sich auch das Minutenvolumen. Klein und Holzer beobachteten häufig Leukocytose. Kugelmann, Stadinger und Kober fanden Steigerung des Cl im Plasma und leichte Steigerung des Harnstoffes.

Beim zweiten Symptomenkomplex stehen die striären Symptome im Vordergrund, es handelt sich um extrapyramidale Erscheinungen in der Form der akinetischen und hyperkinetischen Komplexe. Es kommt zu Augenerscheinungen, ev. Augenmuskellähmung, der Gesichtsausdruck wird eigenartig steif, maskenartig; man beobachtet Strabismusconvergenz und Exophthalmus mit Schwerer- und Seltener-Werden des Lidschlages. Eine ausgesprochene Hemmung bemächtigt sich der Kranken, sie sind außerstande, sich zu bewegen oder zu sprechen. Andererseits kann eine choreiforme Unruhe der Extremitäten, torsionsartige Greifbewegungen mit Hypermimik oder Pantomimik und der Drang zum Grimassieren sich quälend bemerkbar machen. Zwangslachen oder Zwangsweinen weisen auf eine Schädigung des Thalamus hin. Zu den bulbopontinen Symptomen gehören die dysarthritischen und aphasischen Sprachstörungen. Bisweilen besteht Trismus und Krampf der Sprechmuskulatur,

auch Kau- und Schluckstörungen, und es tritt eine maskengleiche Unbeweglichkeit des Gesichtes auf. Die Pupillenreaktion ist verschieden; bisweilen reagieren die Pupillen träge auf Lichteinfall, manchmal sind sie starr und erweitert. Schwindelgefühl leitet sehr oft den hypoglykämischen Anfall ein. Das Verhalten des Vestibularis gleicht dem bei otocalorischer Untersuchung in tiefer Narkose. Zu den kortikospinalen Symptomen gehören Hirn- und Arachnoidalblutungen, Störungen der Reflexe: Areflexie oder ein- und beidseitiger Babinski. Passagere Mono- oder Hemiplegien, Doppeltsehen, Jacksonsche Zuckungen, Chorea, schwere tonisch-klonische Krämpfe; hysteriforme und epileptiforme Anfälle können das Bild vervollständigen. Außerdem kann es zu aphasischen Störungen: amnestischer Aphasie, Sprechen in fremder Sprache, Agraphie und Apraxie kommen. Die während des Anfalls zu beobachtenden Temperaturschwankungen — Erhöhungen oder Erniedrigungen — gehören wohl zu den zentralvegetativen Symptomen. Nach Wilder kann man die oft bestehende Schlafsucht der Kranken, die Ohnmachtsanfälle, Kollapserscheinungen und die selten auftretenden, auf zerebralen Angiospasmen beruhende passagere Blindheit, ebenfalls hierher zählen.

Die hypoglykämischen Erscheinungsformen der psychischen Gruppe, die zum 3. Symptomenkomplex gehört, sind mannigfaltiger Art. Zu ihnen sind Negativismus, Halluzinationen, katatone Zustände zu rechnen. Das psychische Bild hat große Ähnlichkeit mit Psychosen. Es kommt zu schweren hysteriformen Anfällen, zu Dämmerzuständen, Angst und Depressionserscheinungen. Manische Zustandsbilder wechseln ab mit aggressiven Handlungen. Auch sexuelle Agressionen werden beobachtet. Es kann auch zu Suizidversuchen kommen oder zu Automatiehandlungen. Leichte Aufgeregtheit, begleitet von Streitsucht, kann bei auffallend lautem Wesen zu den schwersten Tobsuchtsanfällen führen. Nach Oppenheimer gibt es sowohl manische wie schizophrene Jaktationen. Meist erwachen die Kranken aus tiefer Bewußtlosigkeit mit einer vollkommenen retrograden Amnesie. Wilder hebt aber hervor, daß es sich manchmal nur um eine scheinbare Bewußtlosigkeit handeln kann; die Kranken reagieren noch auf Stich oder Anruf. Bei diesen Kranken läßt sich während des hypoglykämischen Zustandes oftmals eine vollkommene Bewegungs- und Sprachhemmung beobachten; wenn nun beim Erwachen eine retrograde Amnesie einsetzt, ist es schwer zu entscheiden, ob bei dem Kranken eine Bewußtlosigkeit überhaupt bestand, bzw. wann sie einsetzte. Wahrscheinlich handelt es sich oft nur um Stuporzustände. Wuth und Sjören nennen einen solchen Hemmungszustand ein „Sich-nicht-entschließen-können", ein „Herumtrödeln", sodaß der Kranke oft das Aussehen des Soporösen bzw. Komatösen bietet.

Die geschilderten verschiedenartigen Symptomenkomplexe können sich untereinander in der mannigfaltigsten Art kombinieren. Welche Symptomenbilder zuerst auftreten ist nicht vorauszusehen. Wahrscheinlich hängt es nicht allein von der Intensität der Insulinvergiftung und von den überhaupt schwer zu übersehenden konstitutionellen Verhältnissen des betreffenden Individuums ab. Auch über die Reihenfolge der Symptome läßt sich ganz allgemein nur sagen, daß die vegetativen Erscheinungen relativ bald nach der Insulin-Injektion auftreten, die zentralnervösen und psychotischen dagegen erst nach einiger Zeit. Es kann auch vorkommen, daß vegetative Störungen ganz fehlen und sich ziemlich unvermittelt schwere Anfälle von zentral-nervösem Charakter entwickeln.

Anmerkungsweise möchte ich in diesem Zusammenhang erwähnen, daß Elias und Goldstein eine auffallende Stereotypie der durch den hypoglykämischen Schock hervorgerufene Symptome beobachteten. Sie vermuteten, daß durch den hypoglykämischen Zustand latente oder vorübergehend lokalisiertere Störungen manifest werden und versuchten, diese Tatsache zur Diagnose mehr oder weniger latenter Hirn- und Rückenmarkstumoren heranzuziehen. Stief und Tokay scheinen anzunehmen, daß zum Auftreten gewisser Symptome der sogenannten Insulinpsychosen, die dem Bilde der Schizophrenie, der Manie, der Hysterie ähnlich sein können, die Konstitution der praemorbiden Persönlichkeit eine große Rolle spielt.

b) Ätiologie und Pathogenese: So reich die Kenntnisse über die Symptomatologie der hypoglykämischen Reaktionen sind, so wenig weiß man bisher über das Zustandekommen der für den Schock maßgebenden Faktoren. Die Beziehungen zwischen dem Grad der Blutzuckererniedrigung und dem Auftreten und der Schwere der klinischen Erscheinungen sind außerordentlich wechselnd und noch völlig undurchsichtig. Denn Bornstein und Holm haben nachgewiesen, daß der absolute Blutzuckerwert nicht maßgebend ist, sondern nur die überstürzte Abnahme desselben. Umber gebraucht dafür den Begriff der „Gewebszuckersturzreaktion". Für den Mechanismus des hypoglykämischen Zustandes besagt das aber noch nichts. Die verschiedensten Anschauungen stehen sich hier gegenüber. Penson und F. Wohl untersuchten vergleichend das Eintreten von hypoglykämischen Erscheinungen nach intravenöser und nach subcutaner Applikation und kamen zu dem Ergebnis, daß die Symptome zwar an niedrige Blutzuckerwerte gebunden sind, aber weder von dem absoluten Grad der Glykämie (der nach intravenöser Injektion oft niedriger ist als nach der subcutanen), noch von der

Geschwindigkeit der Blutzuckererniedrigung abhängen. Denn der rasche Sturz nach der intravenösen Injektion führte zu keinen Erscheinungen im Gegensatz zur subcutanen Applikation, wo trotz langsamen Absinkens der Zuckerwerte nach 30 Minuten hypoglykämische Reaktionen auftraten. Der Kurvenverlauf bei der intravenösen Injektion ist durch die plötzliche, einmalige kompensierende Adrenalinausschüttung zu erklären. Nach der subkutanen Injektion erfolgt entsprechend der allmählichen Resorption des Insulins auch eine allmähliche Regulation von Seiten der Nebennieren, welche anfangs den Blutzuckersturz verlangsamt, dann während des tiefsten Kurvenniveaus das neu resorbierte Insulin gerade völlig kompensiert und nach beendeter Resorption das Ansteigen des Blutzukkers bewirkt. Hierbei ist dann daran zu denken, daß während der exogenen Zufuhr von Insulin der Organismus selbst die endogene Ausschüttung von Insulin einspart. Nach diesen Autoren ist der Blutzuckerwert, bei dem hypoglykämische Reaktionen auftreten, individuell verschieden und für ihr Auftreten maßgebend allein der Umstand, daß es dem Organismus über eine gewisse Zeit hin nicht möglich wird, hinreichende Zuckermengen für das Blut zu mobilisieren; sei es, weil nach subcutaner Insulin-Injektion die anhaltende Resorption des Insulins die Gegenmaßnahmen immer wieder kompensiert, sei es infolge mangelhafter Funktion der Nebennieren oder Glykogenverarmung der Leber (wie man sie nach körperlichen Anstrengungen findet). Nach Cannon besteht eine der „Notfallfunktionen" des sympathico-adrenalen Systems in einer Anregung der Adrenalinsekretion bei eintretender Hypoglykämie. Falta hat ebenfalls die Vermutung ausgesprochen, daß ein Teil der Symptome die Folge der gegenregulatorischen Vorgänge von seiten des Adrenalsystems und vielleicht auch der Schilddrüse sei. Jedenfalls führt er die Schweiße, den Tremor, die Tachykardie auf eine reflektorische Steigerung der Schilddrüsenfunktion zurück, die Mydriasis, die Hyperleukocytose plus Lymphozytose auf eine Ausschüttung von Adrenalin. Kugelmann stützte diese Anschauung noch durch die Beobachtung, daß sich die Milz im hypoglykämischen Anfall zusammenziehen kann. Beck weist darauf hin, daß sich eventuell durch die Insulinhypoglykämie eine Blokkade des Leberglykogens toxisch auswirkt. Umgekehrt nehmen Landau und Hercenberg an, daß eine spezifische Störung der Leberfunktion eventuell eine Ursache für hypoglykämische Zustände sein könnte; sie wiesen Aceton nach und deuteten es im Sinne einer Herabsetzung der Glykogen-Speicherungsfähigkeit der Leber, beruhend auf einer chronischen Intoxikation, hervorgerufen durch krankhafte Störungen im Digestionskanal. Neben der „hepatischen" Hypoglykämie zogen sie noch

„pankreatische“ in Betracht, im Sinne einer echten Überfunktion eines an sich gesunden Inselapparates. Wie Labbé, Boulin und Petrsso denken sie an eine funktionelle Fehlsteuerung des Pankreas, ausgelöst durch einen abnormen oder sich abnorm auswirkenden duodenopankreatischen Reflex auf die in den Zwölffingerdarm eintretenden Ingesta.

Auch das plötzliche Abwandern der Phosphate ins Blut hinein sind von Taubenhaus als Ursache angesehen; desgleichen die während des Insulinschocks immer wieder beobachtete Alkalose. Malkin und Kylin sahen die Ursache in dem Abfall des onkotischen Druckes im Blutplasma; Sigwald nahm eine Störung des osmotischen Gleichgewichts an. Fischler meint, daß durch Insulin Zucker in Methylglyoxal verwandelt würde, welches reizend wirkt. Einige Autoren machen die mit der Überdosierung einhergehende Störung im Säurebasengleichgewicht verantwortlich, andere glauben, daß die durch Insulin bewirkte Wasseranreicherung zum Hirnödem und dadurch zu cerebralen Erscheinungen führt. Nach Dumashek und Meyerson ist die hauptsächlichste Ursache der cerebralen Symptome der Sauerstoffmangel im Hirn. Sie haben bei verschiedenen Kranken mit Dementia präcox während heftiger hypoglykämischer Reaktionen die Zuckeraufnahmen im Gehirn reduziert gefunden; gleichfalls war der Sauerstoffverbrauch vermindert, der Lumbaldruck erhöht, der Zuckergehalt in der Lumbalflüssigkeit verändert; der Blutdruck fand sich meist leicht aufsteigend. Die neurologischen Symptome (Tremor, Babinski) werden mit dem Sauerstoffmangel des Hirns in Zusammenhang gebracht. Geelmuyden findet außerdem auch eine Abnahme des Gesamtgaswechsels, die neben der verminderten O_2-Aufnahme auch eine Herabsetzung des R. Q. bewirkt. Die Temperatur sinkt unter die Norm, das Arterienblut nimmt venösen Charakter an. Beim Auftreten von Krämpfen schwindet das Leberglykogen wie sonst bei Muskelarbeit. Da sich alle Erscheinungen relativ schnell durch geringe Zuckermengen ausgleichen lassen, glaubt Falta am ehesten daran, daß es der Zuckermangel allein sei, gegen den die Nervenzellen außerordentlich empfindlich zu sein scheinen.

Jedenfalls fand man bei den tödlich verlaufenden Insulinvergiftungen schwere Veränderungen im Gehirn.

Eigenartigerweise ist im Schrifttum noch recht wenig über histopathologische Untersuchungen zu finden. Sakel gibt den Obduktionsbefund einer 24jährigen Patientin bekannt, die 25 Minuten nach der Unterbrechung eines normal verlaufenen nassen Schocks trotz anfänglich beginnender Erholung plötzlich Krampfanfälle mit schlechtem Puls und

schlechter Atmung bekam. Die Anfälle sistierten, es gelang aber nicht, die Patientin zu wecken. Atmung und Puls blieben schlecht, kardiale Behandlung half nicht. Es stellte sich Fieber ein, und die Patientin starb 4 Tage nach der Injektion. Bei der Sektion fanden sich: Ödeme und schwere Hyperämie des Hirns und der Meningen; eine akute Pankreasnekrose und multiple Nekrosen des Zellgewebes. Außerdem bestand eine diffuse schleimig-eitrige, doppelseitige Bronchitis der Lungenunterlappen, eine hämorrhagische Pneumonie des linken Unterlappens und eine Zungenphlegmone. Sakel stellt es dahin, ob und welcher Zusammenhang zwischen der Insulinbehandlung und diesem Befunde vorhanden ist. Ehrmann und Jakob veröffentlichen einige pathologisch-anatomische Befunde über Blutungen, die sie in der Magen- und Darmschleimhaut, in der Pleura und anderen Organen, in der Pia mater und in der Hirnsubstanz selbst fanden. Da das Gehirn, in dem nach dem klinischen Ablauf der Symptome der Hauptsitz der Veränderungen zu suchen sein dürfte, mikroskopisch normal aussieht, unterblieb eine genaue histologische Betrachtung. Wohlwill beschreibt in seinem Autopsiebefunden eine eigenartige Trockenheit und Brüchigkeit der Hirnsubstanz, die er auf Abnahme des Wassergehaltes zurückführte. Histologisch fand sich ein diffuser Prozeß, dessen Haupterscheinungen die Ganglienzellveränderungen im Sinne der schweren Erkrankung Nissls, die amöboide Gliabildung und die Achsenzylinderschwellung waren. Wohlwill nahm an, daß es sich um intravital eingeleitete und postmortal weiter fortschreitende Veränderungen handelt, deren Entstehung auf die im Gefolge der Insulinhypoglykämie auftretende Alkalose zurückzuführen sind. Für Stief und Tokey tragen die erwähnten Veränderungen keinen spezifischen Charakter. Sie zeigen Ähnlichkeit mit den bei anderen Vergiftungen vorgefundenen Schädigungen. Für die Autoren stehen neben der allgemeinen parenchymatösen Giftwirkung zweifellos die Zeichen eines Zirkulationsfaktors im Vordergrund. Die klinischen Herdsymptome wie Aphasie, Hemiplegie u.a. lassen ja unbedingt an eine Störung des Gehirnblutkreislaufs denken. Nach Rosenfeld spricht das Auftreten von cerebralen Herdsymptomen gegen eine direkte Einwirkung des Insulins, sie sind als Folgen einer Kreislaufstörung aufzufassen. Spielmeyer führt daher die Entstehung derartiger herdförmiger und laminärer Defekte auf funktionelle, insbesondere angiospastische Ursachen zurück.

Die bei der Insulinvergiftung bisher gewonnenen Erfahrungen sprechen zum Teil für eine Schädigung des Herzgefäß-Systems, so die Tachy-oder Bradykardie, die Anfälle von Angina pectoris bei bestehen-

der Arteriosklerose, das Sinken des Blutdruckes und andere Erscheinungen. Bei der histologischen Untersuchung fiel eine Erweiterung der Gehirngefäße, insbesondere die der Arteriolen und der Capillaren auf, daneben auch eine gewisse Stauung und stellenweise kleinere Blutungen. Ob nun in diesen Fällen ein Angiospasmus vorausgegangen war und die vasomotorische Lähmung erst später erfolgte, läßt sich nicht entscheiden. Wahrscheinlich jedoch wird es erst zu histologischen Veränderungen kommen, wenn sich die funktionellen Zirkulationsstörungen von dem initialen Angiospasmus bis zur Stauung und zur Gefäßlähmung gesteigert haben und nicht mehr reversible sind. Die eine Komponente der histologischen Veränderungen ist also sicher die Zirkulationsstörung. Als zweite möchte ich den von Dameskek angeführten Sauerstoffmangel des Hirns ansehen. Es steht nicht im Widerspruch zu den histologischen Befunden, daß infolge der erwähnten Störungen zu wenig Oxygen zu den Nervenzellen gelangt. Jedenfalls sind die funktionellen Störungen reversible und können bei entsprechender Behandlung durch Traubenzucker behoben werden, vorausgesetzt, daß rechtzeitig der Mangel an Gewebszucker erkannt wird, ehe es zu einer tiefergreifenden, irreparablen Schädigung kommt. Welcher Faktor für die Zirkulationsstörung verantwortlich zu machen ist, bleibt unentschieden. Die Alkalose, die Abnahme des onkotischen Druckes oder die Abwanderung der Phosphate ins Blut und all die oben angeführten Erscheinungen sind wahrscheinlich auch nur das Produkt dieses unbekannten Faktors.

Von einigen Autoren wurde früher die Unreinheit des Insulinpräparates bzw. die Beimengung von gewissen Stoffen bei der Herstellung, z. B. Trikresol und Eiweiß-Stoffe, für die giftige Wirkung verantwortlich gemacht. Diese könnte sich aber wohl nur lokal auswirken; der hypoglykämische Symptomenkomplex läßt sich nur der Insulinwirkung an sich zuschreiben. Ob die Eiweißbeimengungen anaphylaktische oder allergische Wirkungen auszuüben vermögen und histologische Veränderungen im Nervensystem bewirken, ist noch nicht genügend untersucht.

Eigene Beobachtungen.

Ehe ich nun die Blutzuckerkurven beschreibe, die ich während des hypoglykämischen Zustandes bei den einzelnen Kranken gewann, werde ich im Zusammenhang einen Überblick über die bei diesen Patienten vorwiegend beobachteten Symptome geben. Bei fast allen Kranken setzte nach kurzer Zeit (post Inj.) eine mehr oder weniger erheb-

liche plötzliche Schweißbildung ein. Dabei erfolgte die Schweißabsonderung weniger in den Achselhöhlen, (unter der Brust) und in den Kniekehlen, als in besonders hohem Maße an der Haargrenze im Gesicht, auf der Oberlippe und an den Händen. Eine stärkere Salivation begann erst im praekomatösen Zustand. Einige Patienten neigten zum Aufstoßen und gelegentlichen Erbrechen von zähem, glasigem Schleim. Ungefähr 1 Stunde nach der Injektion machte sich bei einem Teil der Fälle eine zunehmende Unruhe, Bewegungs- und Rededrang bemerkbar, die nach wenigen Minuten wieder abklangen und meist einer großen Müdigkeit Platz machten. In diesem beginnenden praekomatösen Zustand fand sich sehr oft eine Bradykardie von durchschnittlich 59 Pulsschlägen in der Minute, deren untere Grenze nach meiner Beobachtung in 4 Fällen bei 55 Schlägen lag. Der Pulswert vor der Injektion betrug zwischen 68 und 96 Schlägen in der Minute. Gelegentlich ließ sich zwischendurch vorübergehend eine Pulsbeschleunigung feststellen; dabei wachten die Kranken in der Regel auf oder ließen sich doch durch Anruf aus dem Schlaf erwecken. Im allgemeinen zeigte die Blutdruckkurve regelmäßig in der Systole einen Abfall, während der diastolische Druck die Neigung zum Anstieg aufwies. Die Temperatur ging während des hypoglykämischen Zustandes herunter, um im Koma selbst den tiefsten Punkt zu erreichen — meist noch unter 35 ° bei einem Vor-Injektions-Wert von durchschnittlich 36,7 °.

Im Koma war nur bei einem Teil der Patienten das Babinskizeichen positiv und die Bauchdeckenreflexe erloschen. Bei einigen blieben die Abwehrbewegungen nach einem mechanischen Reiz (Kneifen) aus, und der Patellar-, Achilles- und andere Sehnen- und Periostreflexe waren nicht auslösbar. Am längsten blieben der Hornhautreflex und die Lichtreaktion der Pupillen erhalten, sehr oft jedoch war letztere sehr träge. Eine Abducenzschwäche ließ sich mehrfach beobachten, die vorübergehend zum Strabismus convergens führte. Bezeichnend für die Insulinschockwirkung ist die stetige Abwechslung der Symptome, die nicht nur in ihrer Art, sondern auch in der Stärke ständig wechseln. So sind die Pupillen bald erweitert, bald verengert. Denkt man an die übrigen Erscheinungen: einmal blasse Gesichtsfarbe, dann wieder fleckweise Rötung, das Steigen und Fallen des Blutdruckes, die Bradykardie und anfallsweise Tachykardie — so scheint es, als ob eine Gleichgewichtsstörung im vegetativen System eingetreten ist, der zufolge einmal der Vagus, einmal der Sympaticus überwiegt.

Unter der Insulinwirkung traten eigenartige Krampferscheinungen auf, die entweder bald nach der Injektion oder erst nach etwa 2 Stunden ziemlich unvermittelt einsetzten. Ein Teil dieser Anfälle trug

dem Verlauf nach den Charakter eines typischen, generalisierenden epileptischen Anfalls. Andere wieder verliefen als mehr unregelmäßige, epileptiforme Anfälle, die zum Teil durch die im extrapyramidalen System angreifende Insulinwirkung beeinflußt waren. Es kam zu hypo-hypertonischen, hyperkinetischen Spontanbewegungen, zu Torsionsspasmen, die gelegentlich auch an die Ausfahrbewegungen bei der Chorea minor erinnerten. Nach der Unterbrechung des Komas durch Zuckerwasser (Nasensonde; gelegentlich Traubenzucker intravenös) setzt zunächst bei fast allen Kranken eine schnaubende, stoßweise Atmung ein. Das Gesicht ist cyanotisch gefärbt, wird allmählich hochrot und feucht. Das Bewußtsein kehrt sehr langsam zurück. Zwar reagieren die Patienten auf Anruf mit einem grunzenden Tone, es scheint aber, als ob die Fähigkeit, Worte zu bilden, erst allmählich wieder gefunden wird. Es setzt alsbald eine psychomotorische Unruhe ein (Sakels: „Aktivierung der Psychose"), die dem Verhalten im praekomatösen Zustand ähnlich ist, aber nur ganz kurze Zeit anhält. Das Bewußtsein kehrt schnell zurück, die Schweißbildung hört auf, die Reflexe sind wieder auslösbar. Bezüglich des Komas besteht eine Amnesie. Bei einigen reicht sie weit in die Zeit des praekomatösen Zustandes zurück. Bei einer Patientin kam eine eigentümliche Wahrnehmungsanomalie zur Beobachtung. Beim Erwachen aus dem Koma hielt sich die Patientin für ein ganz kleines Kind, sie sprach in kindlichem Tonfall, gebrauchte kindliche Worte und hielt die Schwester für ihr Mütterlein. Erst nach einiger Zeit bemerkte das Mädchen ihren Irrtum und korrigierte ihr Verhalten.

Sobald die Kranken bei vollem Bewußtsein sind, essen sie mit grossem Appetit ein Butterbrot und stehen spontan auf. Sie fühlen sich frisch und ein Teil beschäftigt sich gern und von selbst.

Eigene Untersuchungen.

IV. Blutzuckerwerte während der Hypoglykämie.

1. Kurvendarstellung bei Schizophrenen:

Bei der Uebersicht der Blutzuckerwerte der Schizophrenen im hypoglykämischen Zustand ergibt sich ohne weiteres eine Verschiedenheit im Verhalten, die offenbar nichts mit der Höhe der Insulin-Dosis zu tun hat. So zeigt sich bei einigen der tiefste Stand ihres Zuckerspiegels im Beginn bzw. in der ersten Hälfte ihrer hypoglykämischen Reaktion, ohne daß es im weiteren Verlauf zu einem Koma käme. An Hand einiger Tabellen sei das dargestellt.

Tabelle 1

Name, Alter, Gewicht, Größe	Insulin-Dosis	Nüchternwert i. mg%	Blutzuckerwerte in mg% nach je 30 Minuten								Hypoglykämische Symptome
A. M., w, 33 J., 50 kg, 1,59 m	30 E	100	56	69	71	78	79	82	100	103	geringer Schweiß, Gefühl von Abgeschlagenheit
P. A., w., 25 J., 47 kg, 1,50 m	30 E	78	46	48	51	66	75	78	78	82	Keine Reaktion.
R. Sch., m., 21 J., 76 kg, 1,79 m	40 E	109	81	70	70	74	77	70	82	70	Müdigkeit, Schwächegefühl in Extremitäten, leichte Benommenheit
A. K., w., 22 J., 59 kg, 1,62 m	130 E	95	82	43							drohender epileptischer Anfall, Blaufärbung
H. R., m., 24 J,, 63 kg, 1,75 m	60 E	85	72	31	31	43	43	43	43		wenig Schweiß. Nach 2 Stunden vorübergehend schlecht, ansprechbar, schläfrig, dann wach
B. J., w., 30 J., 56,5 kg, 1,57 m	30 E	100	69	49	67	75	82	82	82	82	Keine Reaktion.
G. K., w., 21 J., 52 kg, 1,56 m	30 E	99	63	47	50	61	47	47	47	59	nach 30 Min. profuser Schweißausbruch, später Hungergefühl
A. H., w, 21 J., 55 kg, 1,67 m	30 E	85	50	47	67	67	66	47	47	63	Schweiß, Heißhunger
H. R,, m., 24 J., 63 kg, 1,75 m	60 E	116	81	47	20	29	31!				Müdigkeit, Schwere der Glieder, epileptischer Anfall
E. C,, w., 25 J., 61 kg, 1,62 m	40 E	108	79	61	56	56	57	56	69	74	Schweiß, Unruhe, leichte Benommenheit.
M. O., w., 32 J., 55 kg, 1,58 m	60 E	49	40	54	54	36	44	44	51	62	Schweiß, Somnolenz.
R. T., w., 42 J., 57 kg, 1,54 m	70 E	82	80	77	43	34	35	46	52	44	Müdigkeit, Babinski positiv,
M. St., w., 42 J., 65 kg, 1,67 m	70 E	108	85	50	43	41	49	49	59	59	Schweiß, Unruhe, Tremor, Halluzinationen. Salivation, Somnolenz.
P. B., w., 34 J., 53 kg, 1,68 m	30 E	109	80	74	60	59	63	67	63	67	Schweiß, depressive Reaktion, Müdigkeit, nach 2 Stunden (keine Reaktion mehr) unauffällig.
T. A., w., 48 J., 46 kg, 1,56 m	30 E	92	70	67	67	59	67	70	63	63	Tremor, subj. Herzklopfen, Schweiß, Halluzinieren.
A. L., w., 26 J., 50,2 kg, 1,52 m	30 E	94	74	53	69	49	54	65	65	65	Schweiß, taubes Gefühl und Sehwere in den Beinen, Kopfschmerzen.
L. F., w., 29 J., 64 kg, 1,49 m	30 E	83	87	80	54	47	53	57	58	62	Erregungszustand, Müdigkeit.
D., w., 39 J., 51,5 kg, 1,60 m	30 E	90	86	78	66	54	65	70	65	78	Keine Reaktion.

Bei anderen jedoch ist der tiefste Punkt des Zuckerspiegels erst in der zweiten Hälfte der Versuchszeit zu finden, auch hier, ohne daß die hyperglykämische Reaktion ein Koma bewirkte:

Tabelle 2

Name, Alter, Gewicht, Größe	Insulin-Dosis	Nüchternwert in mg%	Blutzuckerwerte in mg% nach je 30 Min.								Hypoglykämische Symptome:
M. M., w., 31 J., 55 kg, 1,56 m	80 E	85	39	41	30	39	18	18	25		Anfangs sehr unruhig, erregt, Tremor, Schwächegefühl, Müdigkeit, schlechter Puls
Chr.R., w., 27 J., 57,5 kg, 1,57 m	30 E	78	64	54	46	32	32	25	27	48	Erregung, Schlaf, Babinski negativ
A. B., w., 28 J., 55,5 kg, 1,51 m	30 E	109	85	67	50	54	45	67	67	67	Keine Reaktion
K. H., m., 25 J., 74 kg, 1,72 m	70 E	112	77	73	39	46	46	36	36	36	Schweiß, Müdigkeit, kurze Erregung, Schwächegefühl, Schlaf
P. Sch., w., 22 J., 63 kg, 1,55 m	60 E	94	74	67	67	67	58	47	54	54	Schweiß, unauffällig, Babinski negativ
K. K., w,, 23 J., 48,5 kg, 1.63 m	30 E	76	76	47	47	50	47	43	47	50	Keine Reaktion
K. L., w,, 37 J., 55 kg, 1,54 m	60 E	113	102	92	80	63	50	35	12		Schweiß, Unruhe, Müdigkeit, Salivatioa, drohender epileptischer Anfall
A. K., w., 22 J., 59 kg, 1,62 m	130 E	115	68	43	55	46	43	43	25	43	unauffällig, dann manisch heiter, gesprächig, schläft zwischendurch.
E. K., w., 21 J., 45 kg, 1,48 m	30 E	96	95	87	42	33	32	30	17		Schweiß, Tremor, Schwere in den Gliedern, Müdigkeit, Babinski negativ, droh. epilept. Anfall

Eine dritte Gruppe zeigt den tiefsten Wert des Zuckerspiegels im Anfang, bzw. der ersten Hälfte des hypoglykämischen Zustandes, steigt in der Kurve dann wieder an, um in der Regel erst bei erneutem Sinken in tiefstes Koma zu verfallen:

Tabelle 3

Name, Alter, Gewicht, Größe	Insulin-Dosis	Nüchternwert in mg%	Blutzuckerwerte in mg% nach je 30 Min.								Hypoglykämische Symptome
P.Sch. w., 22 J., 63 kg, 1,55 m	140 E	80	46	25	25	30	28	28			Müdigkeit, Schlafsucht bis zum tiefen Koma, Babinski positiv
R.B., m., J., kg, m	40 E	95	70	43	54	65	50				Anfang Schweiß, Erregung, dann somnolent bis Koma. Pupillenreakt. träge, Babinski negativ.
M.Sch., w., 25 J., 63,5 kg, 1,54 m	140 E	80	28	25	25	32	28	25			sehr erregt, dann hypomanisch, schläfrig, Schweiß, somnolent bis Koma, Babinski negativ
W.K., m., 27 J., 73 kg, 1,78 m	50 E	109	108	67	54	68	67	54			unauffällig, müde, somnolent bis Koma. Pupillenreaktion träge, Babinski positiv
A.K., w., 22 J., 59 kg, 1,62 m	130 E	98	72	26	22	33	36	24			ruhig, unauffällig, kein Schweiß, Koma, Pupillenreaktion träge, Babinski negativ
M.M., w., 31 J., 55 kg, 1,56 m	80 E	120	115	83	34	31	31	31	43		sehr unruhig, nach 1 Stunde Heißhunger, dann müde, somnolent bis Koma, Blick, starr, maskenhaft
R.K., w., 38 J., 66 kg, 1,54 m	60 E	104	104	81	52	49	50	52			Schweiß, katatone Erregung, sexuelle Erlebnisse, Tremor, Halluzinationen, dann müde. Salivation, Pupillenreaktion träge, Babinski positiv, BDR erloschen.
M.O., w., 32 J., 55 kg, 1,58 m	60 E	97	96	23	81	34	17	20	20	20	ruhig, subjektive Herzbeschwerden, Erbrechen, müde, Tremor, somnolent, Schweiß, Koma, Babinski negativ, Pupillenreaktion erloschen.

Die vierte Gruppe der Schizophrenen hat den tiefsten Stand des Zuckerwertes im Koma selbst, ganz gleich, ob diese Reaktion schon bald nach der Injektion auftritt oder erst nach einiger Zeit.

Tabelle 4

Name, Alter, Gewicht, Größe	Insulin-Dosis	Nüchternwert i. mg%	Blutzuckerwerte in mg% nach je 30 Minuten								Hypoglykämische Symptome
G. F., m., 31 J., 64 kg, 1,68 m	60 E	103	85	43	40	40					Tremor, Kreislauf geschwächt, kein Schweiß, nach 1 Stunde nicht mehr ansprechbar, Schock, Pupillenreaktion träge, Babinski negativ.
K. L., w., 37 J., 55 kg, 1,54 m	60 E	113	102	82	50	32					Müdigkeit, dann Rede- und Bewegungsdrang, Somnolenz bis Koma, Babinski positiv, Pupillenreaktion erloschen.
G. F. m , 31 J., 64 kg, 1,69 m	60 E	105	98	72	62	51	56				Schweiß, somnolent bis Koma, Babinski negativ, Pupillenreaktion träge. Bradykardie.
O. H., m., 25 J. ,63 kg, 1,69 m	60 E	90	70	61	54	43	36	36			Erregung, Schlaf, Koma, Babinski positiv, Pupillenreaktion fast erloschen.
E, K., w., 21 J,, 43 kg, 1,48 m	40 E	96	87	37	32	28	17	28			Schweiß, Tremor, epileptiforme Zuckungen, Bradykardie. Babinski positiv, Pupillenreaktion prompt, Koma
P.K., w., 24 J., 65 kg, 1,55 m	170 E	88	80	78	78	79	68	46	46		ruhig, schläfrig, subj. Frostgefühl, Koma, Babinski negativ, Pupillenreaktion träge.
M. St., w., 42 J., 65 kg, 1,67 m	110 E	112	81	44	18	15	14	13			katatone Erregung, Schweiß, Salivation, Schlaf, Koma, Babinski negativ, Pupillenreaktion träge.
R. K., w., 38 J., 66 kg, 1,54 m	60 E	97	65	52	34	37	37	31	31		sehr unruhig, erotische Sensationen, somnolent, erregt, schläfrig, Koma, Babinski negativ.
M. L., m., 30 J., 62 kg, 1,73 m	50 E	109	88	67	54	50	59	43			Schweiß, Schlaf, Koma, Babinski positiv, Pupillenreaktion träge.
E. K., w., 21 J., 47 kg, 1,48 m	40 E	81	72	41	40	40	38	35	35		Tremor, epileptiforme Zuckungen, Schlaf, Koma, Babinski negativ, Pupillenreaktion träge
K. H., m., 25 J., 74 kg, 1,72 m	70 E	110	80	63	56	42	37	40	32	29	Erregung, Schweiß, Sensationen, Koma, Babinski negativ, Pupilienreaktion träge
M. A,, w., 28 J., 60,4 kg, 1,72 m	80 E	91	91	37	35	30	30	19	17	17	unruhig, Rededrang, Schweiß, leichter Tremor, Müdigkeit, Schweregefühl, Koma, Babinski negativ
A.R., w., 33 J., 48,5 kg, 1,60 m	80 E	111	101	97	42	29	29				Schweiß, Schlaf, Koma, Bradykardie, Babinski positiv, Pupillenreaktion träge.

2. Auswertung:

Aus den Tabellen geht hervor, daß 1. eine gleiche Dosis Insulin ganz verschieden tiefe Blutzuckerwerte bei den einzelnen Kranken herbeiführt. So beobachtet man z. B. nach 30 Einheiten bei einigen Werte um 40 mg % herum, bei anderen dagegen bis zu 17 bzw. 25 mg %. Nach Injektion von 60 Einheiten z. B. Werte zwischen 17 und 20 mg %. und dann auch zwischen 31 und 51 mg %. Eine Dosis von 130 Einheiten bewirkt einmal ein Absinken auf 25 mg %, ein andermal nur auf 43 mg %. Es fällt auch auf, daß der tiefste Punkt des Zuckerspiegels durchaus nicht immer mit dem Beginn oder Ablauf des Komas zusammenhängt. Es läßt sich nicht voraus berechnen, wann etwa der tiefste Wert oder das Koma zu erwarten sind.

2. Das Auftreten und der Ablauf der hypoglykämischen Symptome ist nicht unbedingt an eine bestimmte Tiefe oder Höhe des Blutzuckerspiegels gebunden. Aber auch an die Höhe der Insulindosis sind sie nur relativ gebunden. Es fiel mir jedenfalls im Gegensatz zu der von Sakel angegebenen Beobachtung auf, daß außerordentlich schwerwiegende hypoglykämische Symptome in einigen Fällen schon bei der geringen Dosis von 30 bzw. 40 Einheiten auftraten. Hingegen vermißte ich bei anderen trotz einer Dosis zwischen 80 und 130 Einheiten entweder jede Art von Reaktion oder sie ging nicht über leichte vegetativ-nervöse Erscheinungen hinaus. Es scheint also eine gewisse Akkomodadationsbreite vorhanden zu sein, die für jeden Organismus verschieden ausfällt.

Die zugeführte Insulinmenge verhält sich also verschieden in den einzelnen Organismen. Ein Teil senkt offenbar den Blutzuckerspiegel, während ein anderer vielleicht durch direkte Einwirkung auf den Zellmechanismus im Gewebe selbst einen tieferen Zuckerwert herbeiführt und dadurch die Verbrennung der Kohlehydrate vorübergehend lähmt. (Bodechtel). Es ist bekannt, daß bei Schizophrenen im allgemeinen die Blut-Liquorschranke vermindert durchlässig ist. Letzteres würde mit Faltas Anschauung: daß es der Zuckermangel sei, den die Nervenzelle nicht aushielte — im Einklang stehen. Auch Becks Theorie von der Blockade des Leberglykogens könnte herangezogen werden, desgleichen Fischlers Ansicht über die Verwandlung des Zuckers in Methylgloxal, das als reizendes Agens auf die Zelle wirkt.

Ob die Nervenzelle an sich die Möglichkeit hat, sich vielleicht durch zentrale Steuerung gegen weitere Einwirkung des Giftstoffes zu schützen, sobald ihr Schwellenwert für Zucker unterschritten ist, bleibt ungeklärt.

Wenn man diese Möglichkeit als gegeben setzte, würde daraus hervorgehen, daß die Nervenzelle zu verschiedenen Zeiten über ganz verschiedene Reserven verfügt; wovon es allerdings dann abhängt, ob sie mit dem überdosierten Insulin fertig wird — oder versagt, bleibt diesbezüglichen Untersuchungen vorbehalten. Vom Alter, Körpergewicht und Größe scheint es mir nicht abzuhängen. Vielleicht besteht aber eine Beziehung zwischen dieser „Reservekraft" und dem Ausfall der Abderhaldenschen Abbaureaktion bei endogenen Psychosen. Auch das Ausmaß des von K. Küppers in primär polyglanduläre oder neuronegetative eingeteilte Störungen kommt in Betracht. Da die Schizophrenie zweifelsohne einen spezifischen organischen Prozeß darstellt, — ob autotoxischer, infektiöser oder immer sonstwie andersartiger Natur —, kann sehr wohl die Reservekraft der Nervenzelle vom jeweiligen Stand dieses Prozesses abhängen.

In diesem Zusammenhang möchte ich auf folgendes hinweisen: Sagel nimmt an, daß sich beim Zustandekommen vieler Schizophrenien erbgebundene, unwandelbare Veranlagung und exogene auslösende, an sich aber vermeidbare und zu beeinflussende Schädlichkeiten eng durchflechten, wobei die gegenseitigen Wechselbeziehungen je nach Intensität bzw. Penetranz der Erbanlage im Einzelfall verschieden sein werden. Bei der heredodegenerativen Schizophrenie im engeren Sinne kommt neben der ganz im Vordergrund stehenden Erbanlage anderen Schädlichkeiten keine Bedeutung zu; aber andererseits führt die Erbanlage allein nicht in allen Fällen zur Psychose, wie sich z. B. aus den Manifestationsschwankungen selbst bei erbgleichen Zwillingen ergibt. Sie bedürfen eventuell noch eines auslösenden (exogenen) Faktors. Dieser Faktor ist bei vorhandener Erbanlage im Grunde durch jede Störung im chemisch-biologischen Körperhaushalt gegeben, ob sie nun den Magen-Darmtrakt, die Menstruation, das Puerperium, die Involutionsperiode betrifft oder durch Infektionskrankheiten oder Fökalinfektionen hervorgerufen wird. Bei frischen Fällen und akuten Schüben wird fast immer ein infektiöses Blutbild angetroffen. (Rosenfeld setzt sich eindringlich für die Abgrenzung symptomatischer Schizophrenien von den genuinen ein; als Kriterien für die erstere sieht er Infekte aller Art, Erkrankungen der Körperorgane und konstitutionelle Umstellungen an, wobei auch an die Möglichkeit einer „stummen Infektion" zu denken ist. Er verlangt nur eine fehlende erbliche Belastung (bei dem recessiven Erbgang eine gewisse Schwierigkeit) und eine völlig normale prämorbide Persönlichkeit ohne „schizophrene Stigmata").

Nach meiner Auffassung könnte nun zwischen der oben zitierten „Reservekraft" der Nervenzelle gegenüber der künstlichen Insulinüber-

dosierung und der Art der Schizophrenie eine Beziehung bestehen in dem Sinne, daß es für die Wirkung des Insulins wesentlich bzw. ausschlaggebend wäre, ob der schizophrene Prozeß rein endogen begründet ist, oder ob es neben der Erbanlage zu seiner Auslösung und Manifestatation noch eines exogenen Faktors bedurfte. Hierüber Untersuchungen anzustellen, scheint mir wichtig. Die Entscheidung, ob für die Entstehung der Psychose exogene Momente überhaupt in Frage kommen, ist sehr schwierig. Erstens, weil bei Einweisung von Kranken der derzeitige Zustand eine systematische Untersuchung oft ausschließt und sogar Temperatursteigerungen, die häufig nur in den allerersten Tagen auftreten, der Wahrnehmung entgehen können; zweitens, weil man mit der Liquoruntersuchung oft zu spät kommt und dann drittens, weil Symptome, die die exogene Bedingtheit der Psychose beweisen könnten, leicht übersehen werden. Letzteres um so wahrscheinlicher, je differenzierter der Kranke von Haus aus ist; und vielleicht ist auch nicht unwichtig, wie weit wir „Normalen" uns in die krankhafte Reaktionsweise einzufühlen vermögen und sie als reaktiv bedingt und berechtigt anerkennen.

3. Kurvendarstellung der Nichtschizophrenen:

Ich komme nun zur Prüfung der Frage, ob die Blutzuckerkurve der Nicht-Schizophrenen von der der Schizophrenen im Insulinhypoglykämischen Zustand abweicht.

Bei der geringen Dosis von 30 Einheiten ist ein Koma nicht zu erwarten. Und doch trat der Fall einmal bei einer nervös stigmatisierten Patientin ein. Ihr Nüchternwert betrug 85 mg %. Sie fiel dann nacheinander ab auf 54 — 38 — 30 — 23 mg %, bei diesem Wert begann das Koma: Babinski positiv, Pupillenreaktion träge, fast erloschen. Ehe der Zustand durch Traubenzucker-Sondenfütterung unterbrochen wurde, betrug der Blutzuckerwert 32 mg %.

Bei allen anderen Versuchspersonen waren die hypoglykämischen Symptome nur gering ausgeprägt. Auch hier zeigt sich der tiefste Stand ihres Zuckerspiegels einmal im Beginn bzw. in der ersten Hälfte der Reaktion:

Tabelle 5

Name, Alter, Gewicht, Größe	Insulin-Dosis	Nüchternwert in mg%	Blutzuckerwerte in mg% nach je 30 Min.									Hypoglykämische Symptome:
P. W., w., 28 J., 65,5 kg, 1,59 m	80 E	90	72	81	81	81	81	90	90	90		Müdigkeit, Kopfweh
W. D., w., 31 J., 69 kg, 1,61 m	30 E	96	80	58	60	64	64	73	77	85		nach 1 Stunde Uebelkeit, Schwindel, Kopfweh, bald besser, keine Erscheinungen mehr
A. H., w., J., kg, m	30 E	111	85	61	54	56	65	65	68	84		nach 1 Stunde Schweiß, Müdigkeit, Schwindel, dann besser bis subjektives Wohlgefühl
A. B., w., 44 J., 45,5 kg, 1,69 m	30 E	94	33	34	32	52	61	68	76	79		Keine Reaktion
R. J., w., 20 J., 68,5 kg, 1,63 m	30 E	85	80	67	57	76	76	76	76	78		Keine Reaktion.
K. B., w,, 20 J., 66 kg, 1,62 m	30 E	103	71	62	54	65	65	65	72	78		Schwäche in den Beinen, sonst keine Reaktion
J. R., m., 54 J., 73 kg, 1,64 m	30 E	88	84	76	64	70	76	82	81	81		Keine Reaktion.
F. W., w., 57 J., 58 kg, 1,60 m	30 E	102	99	78	46	53	53	68	70	73		Schweiß, Schwere in den Beinen. taubes Gefühl, Kopfweh, Schlafbedürfnis.
M. G., w,, 30 J., 58 kg, 1.60 m	30 E	91	85	71	71	67	82	71	71	71		nach 2 Stunden starke Müdigkeit, Schwäche in den Beinen,
F. W.. w., 24 J., 47 kg, 1.53 m	30 E	105	73	70	62	58	59	62	79	79		profuser Schweiß, hypomanischer Zustand
A. R., w., 25 J., 65,5 kg, 1,61 m	30 E	120	100	80	74	70	72	76	78	84		Keine Reaktion
F. B., w., 29 J., 65 kg, 1,74 m	50 E	90	75	78	79	54	58	63	72	82		Schweiß, subj. Herzklopfen, taubes Gefühl, Kopfschmerzen.
M. M., w., 45 J., 69 kg, 1,54 m	30 E	98	95	69	63	58	66	66	72	79		Uebelkeit, müde, Schweiß, Tremor der Beine und Hände.

Bei einigen ist der tiefste Wert erst in der zweiten Hälfte der Versuchszeit zu beobachten:

Tabelle 6

Name, Alter, Gewicht, Größe	Insulin-Dosis	Nüchternwert in mg%	Blutzuckerwerte in mg% nach je 30 Min.								Hypoglykämische Symptome
A.B., w., 44 J., 45 kg, 1,55 m	30 E	100	84	71	59	39	32	45	66	68	Schweiß, Kopfweh, schläfrig
A.H., w., 35 J., 62 kg, 1,53 m	30 E	113	99	95	60	54	42	80	67	76	Tremor der Hände, pelziges Gefühl, müde, Kopfweh
F.L., w., 40 J., 51 kg, 1,53 m	30 E	100	90	84	73	75	71	74	74	83	keine Reaktion
M.G., w., 46 J., 56 kg, 1,57 m	30 E	79	65	58	49	49	36	25	25		Tremor der Hände, Schwäche in den Knien, leeres Gefühl im Kopf, müde, Uebelkeit.
J.K., m., 45 J., 77,5 kg, 1,66 m	30 E	112	79	70	70	72	70	60	78	78	keine Reaktion
E.M., w., 51 J., 38,5 kg, 1,51 m	30 E	112	94	78	69	73	60	37	58	58	müde, Schwäche in den Beinen, Tremor der Hände, Kopfweh, Schwindel
M.H., w., 46 J., 46 kg, 1,62 m	30 E	100	80	69	49	52	63	48	55	69	keine Reaktion
K.H. w., 46 J., 68,5 kg, 1,62 m	30 E	112	89	85	74	65	67	57	67	74	keine Reaktion

4. Vergleich:

Beim Vergleich mit dem Verhalten der Schizophrenen stellt sich heraus, daß sowohl — was die Tiefe der Werte angeht, als auch in der Art der Reaktion kein wesentlicher Unterschied besteht. Ein Drittel der Untersuchten (Schizophrene und Nicht-Schizophrene) zeigt überhaupt keine Veränderung im Verhalten, die übrigen bieten der Art und dem Ablauf der hypoglykämischen Erscheinungen nach das gleiche Bild.

5. Beurteilung: Bei allen kommt es klar zum Ausdruck, daß der Organismus das Bestreben hat, von sich aus die durch Insulin hervorgerufene Verarmung des Blutes an Zucker — die von Cannon sogenannte „Notfallssituation" — wieder auszugleichen. Die Hypoglykämie löst zentrale Sympaticusreizung aus, die ihrerseits Ausschüttung von Adrenalin zur Folge hat. Wahrscheinlich mobilisiert dieses durch seine glykogenhydrolysierende Wirkung Zucker aus der Leber und führt dadurch den Blutzuckerspiegel auf sein normales Niveau zurück. Diese Bestrebung läßt sich am Ablauf des klinischen Bildes gut verfolgen. Die im hypoglykämischen Zustand zu beobachtende Pulsbeschleunigung und das Zittern sind durch das zunächst im Überschuß kreisende Adrenalin hervorgerufen. Die Stärke der reparatorischen Maßnahmen des Organismus ist bei den einzelnen Menschen verschieden. Sie ist wohl abhängig von der jeweiligen nervös-endokrinen Konstitution.

Eine gewisse Beziehung zwischen Konstitution und der Ansprechbarkeit auf Insulin fiel E. Stamm in Frankfurt auf, der die Untersuchungen von Csépai auswertete: Er stellte fest, daß der Grad der eintretenden Blutzuckersenkung verschieden ist; er brachte dies in Beziehung zum Erregbarkeitszustand des vegetativen Nervensystems. Er fand im Vergleich zu den vegetativ nicht „Stigmatisierten" bei „Vagotonikern" nach intravenöser Insulin-Injektion eine sehr starke Senkung des Blutzuckers, bei „Sympathicotonikern" dagegen eine schwächere.

Ganz sicher könnte man das Verhalten der Blutzuckerwerte meiner Versuchspersonen auch nach dieser Typeneinteilung ansehen.

Immer aber würde sich ergeben, daß in Art und Ablauf der hypoglykämischen Symptome zwischen Schizophrenen und Nicht-Schizophrenen kein qualitativer, sondern nur ein gradueller Unterschied besteht; und letzterer ist von der Höhe der Insulindosis einerseits — und von der Reservekraft der Zelle andererseits abhängig.

V. Zusammenfassung.

Es ergibt sich folgendes:

a) Bei Schizophrenen:

1. Die zugeführte Insulinmenge verhält sich verschieden in den einzelnen Organismen.
2. Relativ unabhängig von der Insulindosis werden verschieden tiefe Werte des Blutzuckers erreicht.
3. Der tiefste Punkt des Zuckerspiegels fällt nicht mit dem Eintritt des hypoglykämischen Komas zusammen.
4. Die hypoglykämischen Symptome sind überhaupt nicht an die Höhe oder Tiefe des Zuckerspiegels gebunden.
5. Die hypoglykämischen Symptome sind auch nicht an die Höhe der Insulindosis gebunden.
6. Das Auftreten der hypoglykämischen Symptome hängt von einer hypothetischen Reservekraft der Nervenzelle ab.

b) Bei Nicht-Schizophrenen:

1. Der Organismus hat das Bestreben, die Insulin-Wirkung auszugleichen.
2. Die Stärke der reparatorischen Adrenalinreaktion ist an die Konstitution gebunden.

Art und Ablauf der hypoglykämischen Reaktion sind bei Schizophrenen und Nicht-Schizophrenen gleich und unabhängig vom Zuckerspiegel. Die Höhe der Insulindosis und die Reservekraft der Nervenzelle hat nur einen graduellen Einfluß.

Literaturverzeichnis.

Apel c. s.: Insulin bei psychotischen Zuständen. Arch. für Neur. und und Psych. 1929.

Beck: Therapie der Gegenwart 1924 und Klin. Wochenschrift 1927.

Benedek: Insulin-Schockwirkung auf die Wahrnehmung. 1935.

Berze: Die Insulin-Schock-Therapie der Schizophrenen. 1935.

Bickel: Les hypoglycémies spontanées. Rev. méd. Suisse rom. 54 (cit. nach Ztbl.).

Bodechtel: Der hypoglykämische Schock und seine Wirkung auf das Zentralnervensystem, zugleich ein Beitrag zu seiner Pathogenesé. 1933.

Bornstein und Holm: Die Med. Wochenschrift. 1924.

Cannon: Notfallfunktionen des sympathico-adrenalen Systems. Ergebnis d. Physiol. Bd. 27.

Cooke: the symptomatologie of insulin hypoglycaemica, (cit. nach Ztbl.).

Damashek, Myerson und Stephenson: Insulin hypoglycemia. Mechanism of the neurologic symptoms. 1935 (cit. nach Ztbl.).

Dussik und Sagel: Zeitschr. Neurol. 1936. Bd. 155.

Ehrmann und Jakoby: D. med. Woch. 1924 und Klin. Wo. 1925.

Falta: Die Zuckerkrankheit. 1936.

Fischler: Münch. med. Woch. 47.

Forchbach: D. med. Woch. 47.

Gallinek: Erfahrungen mit Insulin in der Psychiatrie. Arch. f. Psych. und Nerv. 1929. Bd. 88.

Geelmuyden: Über einige Fragen der Diabetesforschung. Erg. d. Phys. Asher und Spiro. Bd. 30.

Grevenstuck und Laqueur: Insulin. Ergebnisse d. Physiologie. Asher und Spiro.. Bd. 23, 2.

Hassenkamp: Ztbl. f. inn. Med. 18.

Klein und Holzer: Ztschr. f. klin. Med. 1927.

Kugelmann, Stockinger und Kober: Klin. Woch. 1931 und Klin. Woch. I. 1931.

Landau und Hercenberg: Les états hypoglycémiques 1933. (cit. nach Ztbl.).

Lauter und Baumann: D. Arch. f. klin. Med. 1928.

Mebel: Versuch einer Anwendung des Insulins in psychiatr. Praxis. 1932.

Meythaler und Throff: Die Wirkungsintensität des Insulins beim gesunden und kranken Menschen. Klin. Woch. 1935.

Malkin und Kylin: Klin. Woch. 1930 und Arch. f. klin. Med. 165.

Oppenheimer: Med. Klin. 23 und Klin. Woch. 9.

Penson und Wohl: Recherches sur l'hypoglycémie post-insulinigue cher diabétiques. Presse med. 1935. (cit. nach Ztbl.).

Rosenfeld: Über genuine und symptomatische Schizophrenie. Psych. neur. Woch. 1935.

Sagel: Beitrag zur Klärung der Frage nach Zusammenhängen von Schizophrenie mit Veranlagungen und Infektionen. Psych. neur. Wochenschr. 1934.

Sakel: Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie. 1935.

Skalweit: Schizophrenie. Fortschr. d. Psych. und Neurol. 1935.

Spaeth: Das hypoglykämische Symptomenbild. 1933.

Spielmeyer: Kreislaufstörungen und Psychosen. Zeitschr. Neur. 1930.

Stief und Tokay: Weitere exp. Untersuchungen über die cerebrale Wirkung des Insulins. Zeitschr. Neurol. 1935 und Histolopathologie der exp. Insulinvergiftung. 1932.

Taubenhaus. Med. Klinik 1932.

Umber: Kongreßblatt 50.

Wichmann: Die hypoglykämische Reaktion. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung. 1934.

Wilder, J.: D. Zeitschr. f. Nervenheilkunde 112 und Med. Klin. 1930.

Wohlwill: Klin. Wochenschr. 1928.

Zülzer: Deutsche med. Wochenschrift. 32.

Praktische Bemerkungen über die Insulin-Therapie. Herausgegeben London 57/g. Z/Lo.

Lebenslauf.

Am 26. Januar 1909 bin ich in Lauenburg in Pommern als Tochter des Amtsgerichtsrats Paul Ehaus geboren. Ostern 1929 legte ich an der Oberrealschule in Köslin meine Reifeprüfung ab. Danach war ich 3 Jahre lang als Hauslehrerin auf einem Gut in Pommern und der Kurmark tätig. Mit meinem medizinischen Studium begann ich Ostern 1932 in Innsbruck, bestand die ärztliche Vorprüfung im Herbst 1934 in Kiel, belegte die ersten klinischen Semester in Hamburg und kam im Winter 1935 nach Tübingen. Im Juli 1937 habe ich mich dort zum Staatsexamen gemeldet.

Sigrid Ehaus.